

Patentanmeldung**Heraeus Kulzer GmbH****Antimikrobieller Nanosilber-Zusatz für polymerisierbare Dentalmaterialien**

Die Erfindung betrifft polymerisierbare Dentalmaterialien enthaltend elementares Silber als antimikrobiellen Zusatz.

Polymerisierbare Dentalmaterialien, wie z. B. Füllungskomposite, zeigen bei der Polymerisationsreaktion einen gewissen Volumenschrumpf, welcher sich zwar durch die geschickte Auswahl der Monomere und die Zugabe von anorganischen Füllstoffen deutlich reduzieren, aber nicht völlig vermeiden lässt. Durch diesen Schrumpf kann es trotz Verwendung von Adhäsiven, welche eine optimale Anbindung des Füllungswerkstoffes an die Zahnschubstanz gewährleisten sollen, zur Randspaltbildung, und in deren Folge zur Besiedlung mit Mikroorganismen und damit zu Sekundärkaries kommen.

Hier zeigt sich ein Vorteil des traditionellen Dentalwerkstoffes Silberamalgam, der trotz seiner ausgeprägten Neigung zur Randspaltbildung aufgrund der antimikrobiellen Eigenschaften seiner Inhaltsstoffe keine oder nur selten eine Sekundärkaries zulässt.

Um diesem Mangel der Füllungskomposite abzuhefen, findet man in der Literatur und in Patenten zahlreiche Hinweise auf keimtötende Additive wie z.B. Antibiotika. Nicht unproblematisch wären auch die bei weiter Verbreitung von Antibiotika zu erwartenden Resistenzen der Mundflora. Außerdem ergibt sich ein praktisches Problem für die Hersteller vor der Vermarktung, denn die zulassungsrechtlichen Rahmenbedingungen durch die Antibiotika-Zugabe können sich ändern: Aus einem Medizinprodukt wird ein Arzneimittel mit deutlich aufwendigeren Zulassungsverfahren.

Silber ist als keimtötendes Additiv bekannt. Das Silber wird allerdings in der Regel nicht elementar, sondern in Form von Gläsern (US 6,593,260 B2, Ishizuka Garasu Kabushiki Kaisha), Kern-Schale-Partikeln (US 5,180,585, Du Pont de Nemours), Co-Dotierungen auf

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Kern-Schale-Partikeln (US 5,180,585, Du Pont de Nemours), Co-Dotierungen auf Kieselsäure (EP 1 083 146 A1, Degussa), komplexen Silberverbindungen (US 5,985,308, Westham Technologies) aufgebracht auf Zeolithen etc. eingesetzt.

Es sind ferner poröse Silber-Partikel mit Durchmessern im unteren Mikrometerbereich bekannt (DE 101 46 050 A1, WO 03/024494 A1, DE 102 05 600 A1, WO 02/17984 A1).

Die vorgeschlagenen Silberpartikel sind in der Regel einige Mikrometer groß und zudem meistens noch aggregiert/agglomeriert. Das Material besitzt somit stets eine dunkle Eigenfarbe. Der Einsatz in zahnfarbenen Dentalmaterialien kommt daher für die meisten der in diesen Dokumenten beschriebenen Silbermaterialien nicht in Betracht, da selbst in geringen Konzentrationen Produkteigenschaften wie Farbe und Transparenz negativ beeinflusst werden können.

Zur Vermeidung solcher Nachteile wird ein polymerisierbares Dentalmaterial vorgeschlagen, welches als antimikrobiellen Zusatz nanoskalige Silber-Partikel enthält, die

- einen Primärpartikeldurchmesser <40 nm, vorzugsweise 1-40 nm, besonders 1-20 nm aufweisen. (Damit bewirken sie keine lichtoptischen Brechungs- und Beugungseffekte).

Antimikrobielle Wirkung kann bereits mit 1 ppm Silber, insbesondere 10 ppm und vorzugsweise 100 ppm Silber erzielt werden. Der Silberanteil kann bis zu 10 Gewichts-% betragen und liegt vorzugsweise unter 5 Gewichts-%, insbesondere unter 2 Gewichts-%.

Bevorzugt weisen die Partikel mindestens eines der folgenden weiteren Merkmale auf bzw. nicht auf, nämlich dass sie:

- homogen in den Dental-Werkstoff eingearbeitet sind und damit keine oberflächliche Beschichtung darstellen. Aus diesem Grund kann durch die z.B. bei Füllungsmaterialien natürlicherweise eintretende Abnutzung der Beschichtung kein Wirkungsverlust eintreten. Das Bulk-Material stellt stets eine Art Silber-Depot dar, aus dem Silber nach außen diffundieren kann oder durch Lösungsprozesse verbraucht wird. Damit ist eine Langzeitwirkung garantiert.
- nicht-agglomeriert sind, denn eine Agglomeration würde zu optisch negativen Effekten führen,
- nicht auf Träger- oder Hilfssubstanzen aufgebracht sind;
- zur Einarbeitung mit einer Oberflächenmodifizierung versehen sind;
- in Form einer Acrylat-Dispersion in den Dentalwerkstoff eingebracht werden.

Das vorgeschlagene Material hat folgende Vorteile:

1. Die nanoskaligen Partikeldurchmesser bewirken eine sehr hohe spezifische Oberfläche. Dadurch kann die gesamte Silberkonzentration im Füllungskomposit relativ niedrig gehalten werden, und die antimikrobielle Langzeitwirkung ist dennoch gesichert.
2. Die Nanopartikel erscheinen im Licht nicht schwarz oder grau, wie man es von Silber gewöhnt ist, sondern beeinträchtigen die Farbe des Dentalmaterials nicht. Die Transparenz des Materials wird nicht wesentlich vermindert, da die Partikelgröße die Wellenlänge des sichtbaren Lichtes unterschreitet ($< 1/20$ des spektralem Bereichs 420 bis 750 nm).
3. Ein Problem bei der Anwendung von Silber ist, dass zu hohe Konzentrationen von Silberionen toxisch wirken können (DE 102 05 600 A1). Die Bildung hoher Konzentrationen löslicher Silberverbindungen ist daher nicht erwünscht. Mit dem vorgeschlagenen Material kann es zu diesen Problemen nicht kommen.

Ein für die erfindungsgemäßen Materialien geeignetes nanoteiliges Silber wird z.B. von der Firma Bio-Gate Bioinnovative Materials in Nürnberg angeboten. Als Anwendungsvorschläge werden die Beschichtung von Textilien, Geweben, Materialien zum Implantieren in Knochen sowie Kleb- und Beschichtungsstoffe genannt.

Das Silber ist vorzugsweise zu 0,05 bis 0,5 % im Dentalmaterial enthalten.

Die erfindungsgemäßen Materialien eignen sich auf dem Dentalgebiet z.B. als Füllungskomposite, Prothesenbasismaterialien, Adhäsive, Kronen- und Brücken-Verblendkomposite, sowie als Werkstoffe für künstliche Zähne.

Das folgende Ausführungsbeispiel dient der Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf zu beschränken:

Von dem dentalen Füllungskompositmaterial „Venus/Heraeus Kulzer“ mit den Komponenten:

- A Monomere auf Acrylat-Basis
- B Dentalglas als anorganischer Füllstoff, Partikelgröße ca. $1\mu\text{m}$
- C Kieselsäure als anorganischer Füllstoff, Primärpartikelgröße $< 40\text{ nm}$
- D Stabilisatoren, Initiatoren

wird eine Probe genommen und mit einer Lampe „Translux Energy“ ausgehärtet.

In die übrige Masse werden Ag-Nanoteilchen (Firma BioGate, Erlangen), mittlerer Durchmesser ca. 5 nm, in einer Konzentration von ca. 50 ppm in einem Knetter 30 Minuten homogen eingearbeitet.

Eine weitere Probe wird entnommen und mit einer Lampe „Translux Energy“ ausgehärtet.

Es zeigt sich kein Farbunterschied der beiden gehärteten Proben.

Selbstverständlich ist es möglich, die Silber-Nanoteilchen bzw. deren Dispersion auch bereits während des Produktionsprozesses des Füllungskomposits an geeigneter Stelle einzuarbeiten.

Patentansprüche

1. Polymerisierbares Dentalmaterial, welches Silberpartikel enthält, die einen Primärpartikeldurchmesser < 40 nm aufweisen.
2. Dentalmaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass dessen Massenanteil an Silber mindestens 1 ppm und maximal 10 Gewichts-% beträgt, vorzugsweise mindestens 10 ppm und maximal 5 Gewichts-%, insbesondere mindestens 100 ppm und maximal 2 Gewichts-% beträgt.
3. Dentalmaterial nach Anspruch 2, bei dem die Silberpartikel einen Primärpartikeldurchmesser von 1 – 20 nm aufweisen.
4. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei dem die Silberpartikel homogen in den Dental-Werkstoff eingearbeitet sind.
5. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei dem die Silberpartikel nicht agglomert sind.
6. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei dem die Silberpartikel zur Einarbeitung mit einer Oberflächenmodifizierung versehen sind.
7. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei dem die Silberpartikel in Form einer Acrylat-Dispersion in den Dentalwerkstoff eingebracht werden.
8. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei dem die Silberpartikel nicht auf Träger- oder Hilfssubstanzen aufgebracht sind.
9. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Füllungskomposit.
10. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Adhaesiv.

11. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Prothesen-basismaterial.
12. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Werkstoff für künstliche Zähne.
13. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Kronen- und Brücken-Verblendkomposite.
14. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Fissurenver-siegler.
15. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Bestandteil eines Dentalschutzlackes für die oberflächliche Behandlung von natürlichen Zähnen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014149

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K6/083 A61K6/087 A61K6/093

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 101 46 050 A1 (BIO-GATE BIOINNOVATIVE MATERIALS GMBH) 10 April 2003 (2003-04-10) paragraphs '0030! - '0032!; examples	1-5, 8
X	US 2003/165556 A1 (BECHERT THORSTEN ET AL) 4 September 2003 (2003-09-04) paragraph '0039!; claims	1-5, 8
X	WO 02/062402 A (JOHNSON & JOHNSON VISION CARE, INC) 15 August 2002 (2002-08-15) examples 1-4	1-5, 8
E	EP 1 510 197 A (FIRMA IVOCLAR VIVADENT AG) 2 March 2005 (2005-03-02) paragraph '0062!; claims	1-15
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 2005

Date of mailing of the international search report

25/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Miller, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014149

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 386 (C-0750), 21 August 1990 (1990-08-21) & JP 02 142711 A (JISHI TOUSHI KOGYO KK; others: 01), 31 May 1990 (1990-05-31) abstract	1-15
Y	----- EP 1 066 825 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 10 January 2001 (2001-01-10) paragraph '0011!; claims -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/014149

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10146050	A1	10-04-2003	WO 03024494 A1 EP 1427453 A1	27-03-2003 16-06-2004
US 2003165556	A1	04-09-2003	DE 10043151 A1 AU 9161101 A WO 0217984 A1 EP 1313518 A1	28-03-2002 13-03-2002 07-03-2002 28-05-2003
WO 02062402	A	15-08-2002	BR 0116479 A CA 2432796 A1 EP 1355681 A1 JP 2004526187 T WO 02062402 A1 US 2002197299 A1	13-01-2004 15-08-2002 29-10-2003 26-08-2004 15-08-2002 26-12-2002
EP 1510197	A	02-03-2005	DE 10339912 A1 EP 1510197 A1	31-03-2005 02-03-2005
JP 02142711	A	31-05-1990	JP 2512324 B2	03-07-1996
EP 1066825	A	10-01-2001	EP 1066825 A1 AU 5477200 A AU 5746500 A EP 1185242 A1 EP 1185243 A1 WO 0078281 A1 WO 0078282 A1 US 2002082340 A1 US 2002122832 A1	10-01-2001 09-01-2001 09-01-2001 13-03-2002 13-03-2002 28-12-2000 28-12-2000 27-06-2002 05-09-2002

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014149

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K6/083 A61K6/087 A61K6/093

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 101 46 050 A1 (BIO-GATE BIOINNOVATIVE MATERIALS GMBH) 10. April 2003 (2003-04-10) Absätze '0030! - '0032!; Beispiele	1-5, 8
X	US 2003/165556 A1 (BECHERT THORSTEN ET AL) 4. September 2003 (2003-09-04) Absatz '0039!; Ansprüche	1-5, 8
X	WO 02/062402 A (JOHNSON & JOHNSON VISION CARE, INC) 15. August 2002 (2002-08-15) Beispiele 1-4	1-5, 8
E	EP 1 510 197 A (FIRMA IVOCLAR VIVADENT AG) 2. März 2005 (2005-03-02) Absatz '0062!; Ansprüche	1-15
-/--		



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. April 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/04/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Miller, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014149

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 014, Nr. 386 (C-0750), 21. August 1990 (1990-08-21) & JP 02 142711 A (JISHI TOUSHI KOGYO KK; others: 01), 31. Mai 1990 (1990-05-31) Zusammenfassung</p>	1-15
Y	<p>EP 1 066 825 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 10. Januar 2001 (2001-01-10) Absatz '0011!; Ansprüche</p>	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014149

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10146050	A1	10-04-2003	WO 03024494 A1 EP 1427453 A1	27-03-2003 16-06-2004
US 2003165556	A1	04-09-2003	DE 10043151 A1 AU 9161101 A WO 0217984 A1 EP 1313518 A1	28-03-2002 13-03-2002 07-03-2002 28-05-2003
WO 02062402	A	15-08-2002	BR 0116479 A CA 2432796 A1 EP 1355681 A1 JP 2004526187 T WO 02062402 A1 US 2002197299 A1	13-01-2004 15-08-2002 29-10-2003 26-08-2004 15-08-2002 26-12-2002
EP 1510197	A	02-03-2005	DE 10339912 A1 EP 1510197 A1	31-03-2005 02-03-2005
JP 02142711	A	31-05-1990	JP 2512324 B2	03-07-1996
EP 1066825	A	10-01-2001	EP 1066825 A1 AU 5477200 A AU 5746500 A EP 1185242 A1 EP 1185243 A1 WO 0078281 A1 WO 0078282 A1 US 2002082340 A1 US 2002122832 A1	10-01-2001 09-01-2001 09-01-2001 13-03-2002 13-03-2002 28-12-2000 28-12-2000 27-06-2002 05-09-2002

THIS PAGE BLANK (USPTO)